

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND

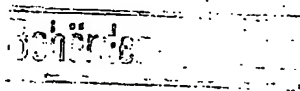


DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 3037 270 A 1**

⑤① Int. Cl. 3:
A61 L 15/04
A 61 K 9/00

②① Aktenzeichen: P 30 37 270.4
②② Anmeldetag: 2. 10. 80
④③ Offenlegungstag: 19. 5. 82



⑦① Anmelder:
Ulatowski, Lothar, Dr.med., 5630 Remscheid, DE

⑦② Erfinder:
Ulatowski, Lothar, Dr.med.; Goymann, Volkmar, Prof.
Dr.med., 5630 Remscheid, DE; Thümler, Peter, Dr.med.,
4300 Essen, DE

DE 3037 270 A 1

⑤④ Fibrinantibiotikumverbundketten

DE 3037 270 A 1

3037270

PATENTANSPRUCH

Fibrinantibiotikumverbundketten bestehend aus auf einem vom menschlichen Organismus resorbierbaren Faden aufgereihten Fibrin-Kugeln, die ein Antibiotikum enthalten.

FIBRINANTIBIOTIKUMVERBUNDKETTEN

Die Erfindung betrifft Fibrinantibiotikumverbundketten bestehend aus auf einem vom menschlichen Organismus resorbierbaren Faden aufgereihten Fibrin-Kugeln, die ein Antibiotikum enthalten.

Es ist bekannt, daß das Ausgießen einer septischen Knochenhöhle oder eines septischen Weichteildefektes wie eine infizierte Hüftendoprothese oder Weichteilhöhlen z.B. nach Ausräumung eines periproktytischen Abzesses usw. durch den Einsatz einer Kombination handelsüblicher Fibrinklebersysteme mit einem Antibiotikum die Möglichkeit günstigerer Behandlungsaussichten eröffnet als das Einbringen von sogenannten Gentamycinketten oder andere herkömmliche Therapieformen (s. z.B. L. Ulatowski et al, Orthopädische Praxis der Baden-Badener Reihe für Ärztliche Fortbildung, Heft 10/79, XV Jahrgang, Seite 795-799).

Da diese Techniken jedoch immer noch verbesserungswürdig sind, wurde nach einer wirksameren Anwendungsform von Fibrinkleber/Antibiotikum-Kombinationen gesucht.

Als Ergebnis wurde gefunden, daß sich auf Fäden aufgereichte Fibrinkleberkugeln, die ein Antibiotikum nach Wahl enthaltend, besonders gut zur Implantation in den menschlichen Körper eignen.

.. /2

Gegenstand der Erfindung sind demgemäß Fibrinantibiotikumverbundketten bestehend aus auf einem vom menschlichen Organismus resorbierbarem Faden aufgereihten Fibrin-Kugeln, die ein Antibiotikum enthalten. Die Fibrin-Kugeln bestehen aus menschlichem Fibrinogen, welches auf dem Faden mittels Thrombin zum Aushärten gebracht wird. Hierbei besteht die Möglichkeit, die so geschaffenen Ketten vor der Verformung zu Kugeln mit Antibiotika der Wahl (nach Antibiotogramm) zu versetzen, um somit in geeigneten Formen die oben bezeichneten Fibrinantibiotikumverbundketten zu bekommen. Der Aushärtungsvorgang der Fibrinogen-Thrombinmischung ist bekannt. (s. Ulatowski et al, Orthopädische Praxis der Baden-Badener Reihe für Ärztliche Fortbildung, Heft 10/79, XV. Jahrgang, Seite 795-799).

Die so gewonnene Fibrinantibiotikumverbundkette ist voll vom menschlichen Körper resorbierbar und braucht nicht, wie die PMMA-Ketten, in einer zweiten operativen Sitzung extrahiert zu werden.

Die erfindungsgemäßen Fibrinantibiotikumverbundketten können nach Antibiotogramm mit Antibiotika der Wahl versetzt werden, da beim Aushörtevorgang keine Wärme entsteht wie bei den PMMA-Ketten, die nur mit Aminoglykosiden versetzt werden können, da durch die Polymerisationswärme alle anderen Antibiotika zerstört werden. Der Gehalt der Fibrinantibiotikumverbundketten an Antibiotikum kann in weiten Grenzen schwanken. Die Abmischung

erfolgt nach bekannten Methoden und bereitet keine Schwierigkeiten. Die Verformung der Fibrin/Antibiotikum-Kombination erfolgt in einfachen Metall- oder Kunststoffformen bzw. nach bekannten üblichen Tablettiertechniken.

Die Ausdiffusion von Antibiotika aus den erfindungsgemäßen Fibrinantibiotikumverbundketten ist innerhalb von 5-8 Tagen beendet und eine Resistenzbildung der vorhandenen Keime ist im Gegensatz zu den PMMA-Ketten, die über eine lange Zeit geringe Mengen von Antibiotika abgeben, nicht gegeben. Kugelabstand und Kugeldurchmesser sind ebenfalls variabel und richten sich nach dem jeweiligen Verwendungszweck, sowie nach der gewünschten Diffusionszeit. Gegebenenfalls können die Kugelelemente aus einem kugelförmigen oder auch anders geformten antibiotika-haltigen Kern bestehen, der von einer kugeligen antibiotika-freien Fibrinkleberumhüllung umgeben ist. Durch die Schichtdicke der äußeren Hülle läßt sich in Abhängigkeit von der Konzentration des Antibiotikums im Kern die Diffusionszeit ebenfalls beeinflussen.

Man kann die Ketten als Defektauffüllung benutzen, da der Organismus sie als körpereigen ansieht und organisiert. Abweichungen von der Kugelform der Kettenelemente sind möglich,

../4

obwohl sich die Kugelform hinsichtlich der Packungsdichte als besonders vorteilhaft erwiesen hat.

Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Fibrinantibiotikumverbundketten besteht darin, daß man sie trocknen und danach in getrockneter Form implantieren kann. Nach anschließendem Quellvorgang sind sie überraschenderweise noch völlig aktiv und besitzen die oben angeführten Qualitäten. Hinzu kommt der Vorteil, daß die getrockneten Ketten vorgefertigt, einfach gelagert und ohne Tiefkühlverpackungsaufwand versandt werden können.

Für den gesamten Anwendungsbereich des Fibrinklebersystems ist eine Anreicherung mit Antibiotika vorteilhaft, da eine bakterielle Kontamination beispielsweise bei tiefen Rektumanastomosen, die mit dem Fibrinklebersystem geklebt worden sind, Gefäßprothesen, die mit dem Fibrinklebersystem abgedichtet worden sind und bei orthopädischen Eingriffen wie Achillessehnenrupturen, die geklebt worden sind wie schließlich bei Verschlüssen von frontobasalen Liquorfisteln vorteilhaft primär zu bekämpfen ist.

Zusätzlich besteht die Möglichkeit, Fibrinantibiotikumverbundketten als Vehikel bei der lokalen therapeutischen Anwendung von Radioisotopen, Zytostatika, Corticoiden und anderen

.. /5

Pharmaka zu verwenden.

Außerdem kann aus einem getrockneten antibiotikaangereicherten und mit Zellulosegel, gepreßtem Collagen oder Gelantinepräparaten versetztem Koagel ein für eine längere Zeit formstabiles Interponat im Sinne einer Interpositionsprothese (Hallux valgus und ähnl.) hergestellt werden.

Die oben beschriebene Kette wurde bereits klinisch angewendet, und zwar handelt es sich um einen ca. 25-jährigen Patienten mit einer Osteomyelitis im Bereich des re. Unterarms. Diese Veränderung wurde operativ ausgeräumt und mit einer Fibrinantibiotikumverbundkette versorgt. Der postoperative Verlauf war komplikationslos, der weitere klinische Verlauf sehr zufriedenstellend. Zudem wurden mehrere Patienten mit Steißbeindermoidcysten mit dem gleichen Fibrinantibiotikumverbund (nicht Kettenform) äußerst zufriedenstellend versorgt. Hierbei verminderte sich der stationäre Aufenthalt um ca. die Hälfte. Einige handelsübliche Antibiotika, die sich ebenfalls zur Anreicherung gut eignen sind: Refobacin^R, Celospor^R, Extramycin^R, Cephalotin^R.

Die Antibiotikakonzentration der einzelnen zu verabreichenden Dosis ist variabel. Bevorzugt beträgt die Konzentration 10 mg pro ml. Die Anzahl der Kugeln einer Kette kann variiert werden je nach Bedarf, beträgt jedoch bevorzugt 10, 20, oder 30 Kugeln. Dabei beträgt der Abstand zwischen den Kugeln (siehe Zeichnung) 0,5 cm. Der Kugeldurchmesser liegt vorteilhaft bei 1 cm Durchmesser. Wird der Fibrinantibiotikumverbund nicht in Kugelform verwendet, sondern frisch verabreicht, so ist die jeweilige Form abhängig von ihrem Verwendungszweck.

Wichtig ist, daß nach Trocknung der Kette die Abstände zwischen den Kugeln bestehenbleiben, ihr Durchmesser jedoch auf 1/3 der ursprünglichen Menge reduziert wird. Nach Implantation quellen die oben beschriebenen Ketten wiederum um 1/3 und sind, wie schon gesagt, wieder antibiotisch aktiv.

Der Faden auf den die Kugeln aufgereit sind, besteht aus vom menschlichen Körper resorbierbarem Material und wird von der Firma Braun unter der Bezeichnung Dexon^R vertrieben.

8
Leerseite

BEST AVAILABLE COPY

- 9 -

Nummer:

3037270

Int. Cl.³:

A 61 L 15/04

Anmeldetag:

2. Oktober 1980

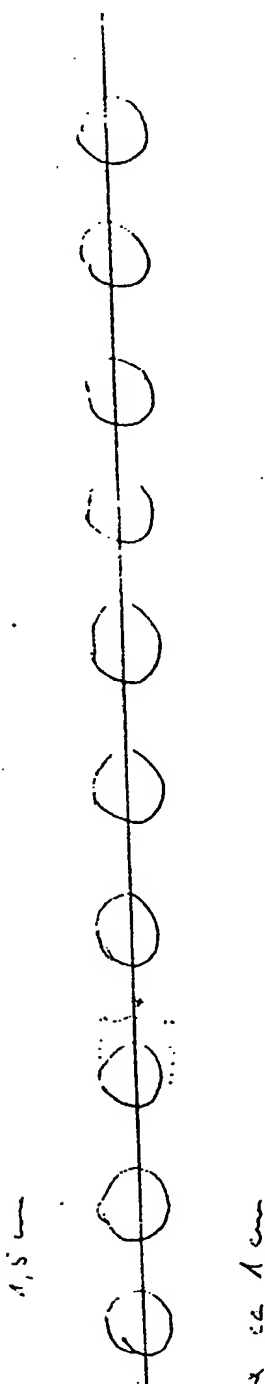
Offenlegungstag:

19. Mai 1982

3037270

Fibrinantibiotikumverbundkette

~~X~~



BEST AVAILABLE COPY